



TITLE:

左副腎褐色細胞腫術後3年で右副腎褐色細胞腫を発生したSipple症候群の1例

AUTHOR(S):

木村, 高弘; 池本, 庸; 古田, 希; 大石, 幸彦

CITATION:

木村, 高弘 ...[et al]. 左副腎褐色細胞腫術後3年で右副腎褐色細胞腫を発生したSipple症候群の1例. 泌尿器科紀要 2000, 46(4): 251-253

ISSUE DATE:

2000-04

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/114260>

RIGHT:

左副腎褐色細胞腫術後3年で右副腎褐色細胞腫を 発生した Sipple 症候群の1例

東京慈恵会医科大学泌尿器科学教室 (主任: 大石幸彦教授)
木村 高弘, 池本 庸, 古田 希, 大石 幸彦

A CASE OF SIPPLE SYNDROME WHOSE BILATERAL PHEOCHROMOCYTOMAS WERE RESECTED SEPARATELY AFTER A 3-YEAR INTERVAL

Takahiro KIMURA, Isao IKEMOTO, Nozomu FURUTA and Yukihiro OHISHI
From the Department of Urology, Jikei University School of Medicine

A 23-year-old woman who had undergone total thyroidectomy and parabronchial lymphadenectomy at the Department of Otolaryngology in our hospital was suspected to have a thyroid carcinoma. Histological examination revealed a medullary carcinoma of the thyroid and normal parathyroid glands. Because a computed tomographic scan after surgery revealed a tumor of the left adrenal gland, the patient was examined at our department two months after the thyroidectomy, 1994. Endocrine examinations and ^{123}I -MIBG scintigraphy revealed a left adrenal pheochromocytoma of Sipple syndrome. She then underwent left adrenalectomy. Histological diagnosis was pheochromocytoma of the left adrenal gland.

Three years after the surgery, a right adrenal tumor was detected by computed tomography. Although results of endocrine examinations were normal, ^{131}I -MIBG scintigraphy showed a hot spot in the right adrenal gland. Right adrenal pheochromocytoma was diagnosed 3 years after surgery for a contralateral adrenal pheochromocytoma. Although surgery was recommended, the patient consented to right adrenalectomy, 1 year later after marriage and before becoming pregnant. Histological examination of the resected specimen revealed pheochromocytoma of the right adrenal gland.

(Acta Urol. Jpn. 46: 251-253, 2000)

Key words: Sipple syndrome, Pheochromocytoma

緒 言

Sipple 症候群は多発性内分泌腺腫症 (multiple endocrine neoplasia, MEN) IIa 型ともいわれ、比較的稀な疾患である。今回われわれは左副腎褐色細胞腫術後約3年後に右副腎に異時発生を認めた本症の1例を経験したので報告する。

症 例

患者: 23歳, 女性, 未婚。

主訴: 頸部腫瘍

現病歴: 1994年4月頃より前頸部の腫大に気づき5月9日当院耳鼻咽喉科受診した。画像診断および細胞診より悪性腫瘍が疑われ、6月7日甲状腺全摘術、気管傍リンパ節郭清術を施行した。病理組織検査にて甲状腺は両葉に髄様癌を認めたが、合併切除した副甲状腺は異常を認めなかった。入院中に施行した腹部CT検査で脾尾部近傍に4cmの腫瘍を認め、左副腎腫瘍が疑われ8月12日当科紹介受診した。

家族歴: 特記すべきことなし

初診時現症: 身長158cm, 体重48kg, 血圧96/60mmHg, 脈拍73/分, 整, 体温36.7°C。胸腹部理学所見に異常は認めず。動悸時の一過性高血圧の既往があったが頭痛, 異常発汗の既往はなかった。

初診時検査所見: 血液一般, 生化学, 検尿沈渣に異常を認めなかった。血中アドレナリン 69 pg/ml, ノルアドレナリン 250 pg/ml, ドーパミン 5 pg/ml 以下, ACTH 22 pg/ml, コルチゾール 8.9 $\mu\text{g}/\text{ml}$ と異常は認めなかった。尿中アドレナリン 89 $\mu\text{g}/\text{day}$, ノルアドレナリン 113 $\mu\text{g}/\text{day}$, ドーパミン 913 $\mu\text{g}/\text{day}$, VMA 13 $\mu\text{g}/\text{day}$ と尿中アドレナリン, ドーパミン, VMA の一日排泄量が高値を示した。

画像診断: 腹部CT (Fig. 1) およびMRI検査で脾尾部近傍に4×3.5cmの内部不均一な腫瘍を認めた。対側副腎は正常であった。

^{123}I -MIBGシンチグラムは左副腎部に集積を認めたが、右副腎部などその他には集積は認めなかった。

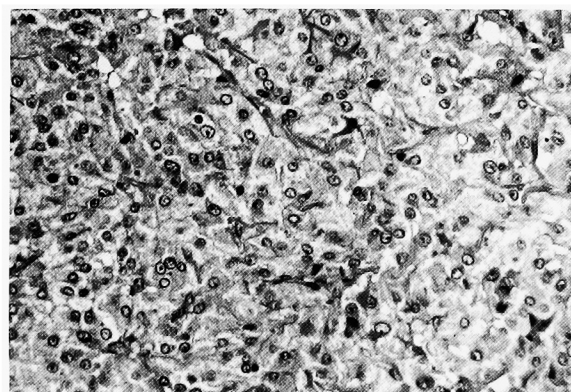
入院後経過: 以上よりSipple症候群における左副腎褐色細胞腫と診断した。入院後血圧, 血糖値のコントロールは良好であったが、循環血液量が不足してい



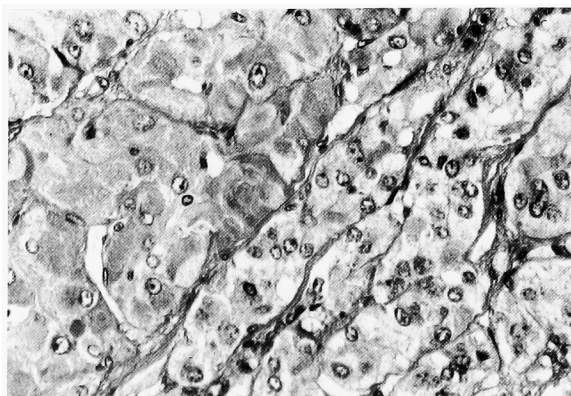
Fig. 1. CT showed a left adrenal tumor whose interior was heterogeneous (arrow). Contralateral adrenal was normal.

たため、術前降圧剤としてメシル酸ドキサゾシン 2 mg/日内服投与し、1994年8月26日経胸腹式左副腎摘出術を施行した。

病理組織学的所見 (Fig. 2a): 摘出検体は 4.5×4.5 cm, 髄質には剖面褐色な腫瘍が多発し内部には嚢胞状変性を認めた。また皮質は圧排されて認められた。病理組織学的所見では腫瘍細胞は小類円型の小細胞の



a



b

Fig. 2. a: Histological findings of the left adrenal tumor in 1994. b: Histological findings of the right adrenal tumor in 1998. Both tumors were of pheochromocytoma. HE stain.

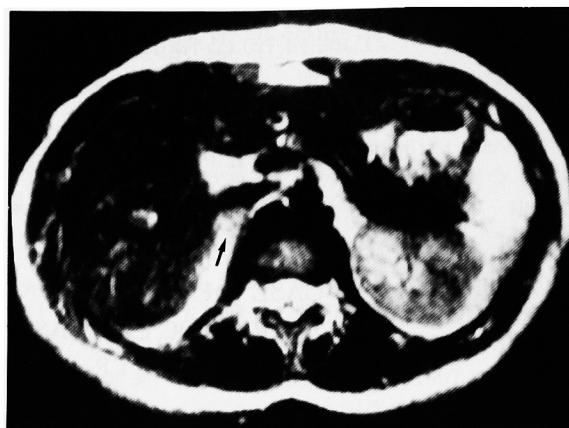


Fig. 3. MRI showed a right adrenal tumor (arrow) close to an inferior vena cava (T2-weight image).

いわゆる Zellballen pattern の密生細胞群より構成されていた。またその N/C 比は高くなく、核の異形や腫大も見られず胞体は顆粒状であった。皮質は圧排され軽度萎縮がみられただけで、過形成などの所見は認めなかった。

以上より褐色細胞腫と診断された。

術後経過: 術後経過は順調で、退院後は外来で定期的に内分泌検査と画像検査で経過観察を行った。術後3年間は異常が認められなかった。1997年5月のCT検査で右副腎部に腫瘍が疑われたため検査を追加した。

再発が疑われた段階での内分泌学的検査では、血中アドレナリン 49 pg/ml, ノルアドレナリン 273 pg/ml, ドーパミン 11 pg/ml, ACTH 5 pg/ml, コルチゾール 5.4 μg/ml, 尿中 VMA 4.2 μg/day とすべて異常は認めなかった。

しかし MRI 検査 (Fig. 3) では T2 強調像で右副腎部に一部高信号の腫瘍が認められ、¹³¹I-MIBG シンチグラムでは右副腎部に集積を認めた。

再発時入院後経過: 以上より入院後循環血流量の不足を補うため、メシル酸ドキサゾシン 2 mg/日内服し、1998年5月8日経胸腹式右副腎摘出術を施行した。摘出検体は 6×3.5 cm で、肉眼的、病理組織学的所見 (Fig. 2b) は1994年の所見と同様の褐色細胞腫と診断された。

術後経過: 術後は血圧、耐糖能は順調に正常化し、甲状腺ホルモンの補充と共にステロイドの補充療法を継続しながら現在外来通院中である。

考 察

Sipple 症候群は甲状腺髄様癌に褐色細胞腫と副甲状腺病変のどちらか一方もしくは両者が合併する病態で常染色体優性遺伝の形式をとる。発症年齢は20~30歳代に集中し、男女比は1:1.5~2程度の報告が多

く¹⁻³⁾これは散発性褐色細胞腫における性差が約 1:1.2 であること⁴⁾と比べ特徴的である。最近, 第10番染色体の動原体近傍に存在する RET 原癌遺伝子の点突然変異が原因であることが明らかにされている^{5,6)}。構成疾患の出現頻度は甲状腺髄様癌が100%, 褐色細胞腫が55~85%, 副甲状腺病変が30~50%といわれている⁷⁾。また多くの症例で甲状腺髄様癌が最も早く出現し, 褐色細胞腫の出現はこれより5年以内であることが多いとされている⁸⁾。

また本症の大きな特徴として, それぞれの内分泌腺における多中心性発生があげられる。Webbs ら⁹⁾は単独に発生する褐色細胞腫においてはほとんどが片側性, 単中心性であり, 腫瘍を取り巻く副腎髄質に異常を認めないのに対し, 本症における褐色細胞腫では通常両側性, しばしば多中心性であり, 肉眼では正常と思われる副腎髄質において, びまん性あるいは結節性の髄質の過形成が認められると報告している。本邦でも通常の褐色細胞腫の両側発生率が9.2%¹⁰⁾であるのに対し山中らによれば本症での両側発生率は70%³⁾であった。

発見時に褐色細胞腫が両側に認められた場合は手術は両側摘除術を選択するわけであるが, 自験例のように画像所見上片側のみに褐色細胞腫が認められたときに対側副腎を残すか否かは意見が分かれている。van Heerden¹¹⁾は両側副腎の摘除を主張し, その根拠として 1) 病変は多中心性を示し, 腫瘍の形成が明らかでない場合でも通常両側に髄質病変を生じている, 2) 経過中高率に対側にも腫瘍を形成する, 3) カテコラミンクライシスの危険性, 4) 全摘後のステロイドホルモン補充療法の安全性, 5) 副腎病変の悪性の可能性を挙げている。また Tibblin¹²⁾によれば一側の褐色細胞腫が5 cm 以上の大きさであれば対側副腎にも褐色細胞腫を形成する可能性が高いという。一方対側副腎温存の根拠は 1) 両側副腎全摘後の一生にわたりステロイドホルモンを補充しなければならないこと, 2) ステロイドホルモンの中断による急性副腎不全の危険性, 3) 本症における褐色細胞腫の悪性例は稀であること, 4) 術後10年以上経過しても対側副腎に腫瘍を形成しない例があることが挙げられる。特に高齢者では対側副腎に腫瘍を形成しない例が認められている¹³⁾。

今回われわれは若年症例に対し患側副腎のみの摘出を選択したが術後3年で対側副腎への腫瘍形成を認めた。患者はその反対側への腫瘍形成の発見後に結婚し, 妊娠前に反対側副腎摘除術を施行された。Schenker ら¹⁴⁾によれば未診断の褐色細胞腫をもつ妊婦と胎児の死亡率がそれぞれ48, 54.4%と高率であることを考えると幸運な症例であったともいえ, 対側副腎温存の患者選択に問題の残る1例であった。

結 語

今回われわれは両側副腎に褐色細胞腫を異時発生した, 若年女性の Sipple 症候群を経験した。発見時画像検査では左副腎のみに褐色細胞腫を認めたため左副腎摘出術を試行したが, 手術3年後に対側副腎への異時発生を認め, 患者の結婚後妊娠前に右副腎摘出術を試行した。

文 献

- 1) 安川 修, 中村 順, 新家俊明, ほか: Sipple 症候群の2例. 泌尿紀要 **29**: 837-848, 1983
- 2) 森本鎮義: Sipple 症候群 (MEN type IIa): 3例の治療経験ならびに本邦報告62例の検討. 内分泌外科 **4**: 183-185, 1987
- 3) 山中康明, 山崎 奨, 曳田知紀, ほか: 多発性内分泌腺腫瘍症 IIa 型の1例と本邦報告例の検討. 日臨外医会誌 **48**: 928-934, 1987
- 4) 吉植庄平: 褐色細胞腫. 日臨 **32** 夏季増刊号: 590-598, 1974
- 5) Mulligan LM, Kwok JBJ, Healey CS, et al.: Germline mutations of the RET proto-oncogene in multiple endocrine neoplasia type 2A (MEN 2A). Nature **363**: 458-460, 1993
- 6) Donis-Keller H, Dou S, Chi D, et al.: Mutations in the RET proto-oncogene are associated with MEN 2A and FMTC. Human Molecular Genetics **2**: 851-856, 1993
- 7) 宮内 昭: 多発性内分泌腺腫瘍症の診断と治療. 外科治療 **61**: 623-626, 1989
- 8) Modigliani E, Vasen HM, Raue K, et al.: Pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia type 2: European study. J Intern Med **238**: 363-367, 1995
- 9) Webb TA, Sheps SG and Carney JA: Differences between sporadic pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia, type 2. Am J Surg Pathol **4**: 121-126, 1980
- 10) 佐藤辰男, 大石誠一, 岩岡大輔, ほか: 褐色細胞腫. 日臨 **41**(春増): 879-890, 1983
- 11) van Heerden JA, Sizemore GW, Aidan Carney J, et al.: Surgical management of the adrenal glands in the multiple endocrine neoplasia type II syndrome. World J Surg **8**: 612-621, 1984
- 12) Tibblin S, Dymling JF, Ingemansson S, et al.: Unilateral versus bilateral adrenalectomy in multiple endocrine neoplasia IIA. World J Surg **7**: 201-208, 1983
- 13) 小林哲郎, 田中規文, 辛 栄成, ほか: MEN 2 型の褐色細胞腫: 一側副腎摘出の選択. 内分泌外科 **8**: 407-410, 1991
- 14) Schenker JG and Chowder I: Pheochromocytoma and pregnancy. Obstet Gynecol Surv **26**: 739-747, 1971

(Received on July 22, 1999)
(Accepted on December 17, 1999)